

ИММУНОПАТОЛОГИЯ ДЕТСКОЙ ЛЕГКОЙ ПОВТОРНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Червонный Д.С.², Мидленко А.И.¹, Машин В.В.¹, Белова Л.А.¹, Мидленко М.А.²,
Рябов С.Ю.², Ишматов Р.Ф.¹, Горбунов М.В.¹

¹ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия (432000, Ульяновск, ул. Л.Толстого, 42), e-mail: midlenkos@mail.ru;

²ГУЗ «Городская клиническая больница №1 (Перинатальный центр), Ульяновск, Россия (432064, Ульяновск, пр. Сурова, 4), e-mail: cdanila@yandex.ru

Проведенные иммунологические исследования у детей в остром периоде впервые перенесенных, повторных легких черепно-мозговых травмах и ушибах головного мозга легкой степени выявили различия в иммунном статусе и несоответствие между тяжестью черепно-мозговой травмы и титром антител к миелин-ассоциированному гликопротеину. Несмотря на устоявшееся мнение, что при сотрясении головного мозга в нервной ткани происходят лишь функциональные нарушения, нами получены данные об увеличении титра антител к миелин-ассоциированному гликопротеину при повторных сотрясениях головного мозга, что может говорить либо об органическом характере повреждения, либо о повышении обменных процессов миелина в нервной ткани при данной патологии. В то же время повторные легкие черепно-мозговые травмы приводят к менее выраженным изменениям в иммунном статусе в сравнении с впервые перенесенными сотрясениями головного мозга.

Ключевые слова: повторная черепно-мозговая травма, иммунный статус, миелин-ассоциированный гликопротеин, аутоантитела.

IMMUNOPATHOLOGY OF THE REPEATED MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY AT CHILDREN

Chervonnyi D.S.², Midlenko A.I.¹, Mashin V.V.¹, Belova L.A.¹, Midlenko M.A.²,
Ryabov S.I.², Ishmatov R.F.², Gorbunov M.V.²

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia (432000, Ulyanovsk, street Lva Tolstogo, 42), e-mail: midlenkos@mail.ru;

²City Clinical Hospital №1 (Perinatal Senter), Ulyanovsk, Russia (432064, Ulyanovsk, street Surova, 4), e-mail: cdanila@yandex.ru

The conducted immunologic researches at children in the acute period for the first time postponed, repeated Mild Traumatic Brain Injuries and bruises of a brain of mild degree I taped differences in the immune status and disharmony between gravity of a craniocerebral trauma and an antiserum capacity to a myelin - associated glycoprotein. Despite an established opinion that at a concussion of the brain in a nervous tissue there are only functional disturbances, we obtained data on antiserum capacity augmentation to a myelin - associated glycoprotein at repeated Mild Traumatic Brain Injury that can speak or about organic nature of damage, or about rising of metabolic processes of a myelin in a nervous tissue at this pathology. At the same time, repeated Mild Traumatic Brain Injuries lead to less expressed changes in the immune status in comparison with for the first time the postponed concussions of the brain.

Keywords: repeated Mild Traumatic Brain Injury, immune status, myelin-associated glycoprotein, autoantibodies.

Обособленность центральной нервной системы (ЦНС) от иммунной, несомненно, определяет важную роль последней в развитии и течении травматической болезни головного мозга. Интерес к иммунопатологическим реакциям при черепно-мозговых травмах (ЧМТ) определяется в основном двумя причинами. Во-первых, повреждение гематоэнцефального барьера при тяжелых черепно-мозговых травмах приводит к иммунологическому конфликту, способному спровоцировать развитие аутоиммунных реакций и вторичное повреждение головного мозга аутоантителами [3, 9]. Во-вторых, травматическое повреждение головного

мозга как центрального органа иммунорегуляции может привести к различным нарушениям в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета [2, 4, 10].

В связи с успехами иммунологии в изучении биомаркеров повреждения головного мозга в настоящее время использование данных методик играет важную роль в прогнозировании течения и исходов ЧМТ [5].

Среди биомаркеров повреждения центральной нервной системы наиболее изучен основной белок миелина, маркирующий в зрелой нервной системе олигодендроциты и составляющий 30% миелина центральной нервной системы. Помимо диагностического значения, основной белок миелина при его массивном проникновении через гематоэнцефальный барьер может стать причиной развития аутоиммунных реакций и вторичного повреждения нервной ткани.

Выявлена прямо пропорциональная зависимость содержания основного белка миелина в крови и ликворе от тяжести черепно-мозговой травмы [4, 5]. Причем подобная иммунопатологическая реакция, выявленная у взрослых, происходит не только при тяжелых, но и при повторных травмах головного мозга [2, 7].

У взрослых пациентов, перенесших повторные травмы головного мозга, противомозговые антитела обнаруживаются уже в первые сутки после ЧМТ [8].

Высокую скорость образования аутоантител при повторных ЧМТ можно объяснить феноменом сенсibilизации организма к мозговым антигенам, в иммунологии подобный феномен аналогичен эффекту ревакцинации [1, 2, 8].

Несмотря на длительное изучение нейротравматологами и иммунологами иммунопатологических процессов при черепно-мозговых травмах, в доступной нам литературе мы не нашли данных о степени влияния легкой повторной травмы головного мозга на иммунный статус и развитие аутоиммунных реакций у детей.

Цель исследования

Выявление характера иммунопатологической реакции у детей при повторных легких черепно-мозговых травмах.

Материал и методы исследования

Иммунологическая диагностика проводилась на 1–3-и сутки с момента травмы на базе клинической лаборатории Государственного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 5» города Ульяновска.

Всего было обследовано 98 детей, перенесших легкую повторную черепно-мозговую травму; 103 ребенка с впервые перенесенной легкой травмой головного мозга и 92 ребенка, перенесших ушиб головного мозга легкой степени. Все повторные легкие черепно-мозговые травмы у детей происходили в отдаленный период травматической болезни головного мозга

в интервале от 6 месяцев до 1,5 лет с момента предыдущей травмы.

Абсолютное количество основных субпопуляций лимфоцитов в цельной крови определялось методом световой микроскопии, основанном на распознавании клеток. Световая микроскопия и подсчет клеток крови осуществлялись после магнитной сепарации с использованием реагентов фирмы Dynal Biotech (Норвегия). При определении показателя фагоцитоза в качестве объектов фагоцитоза была использована 0,25%-ная суспензия дрожжей.

Определение титра антител проводилось методом, основанным на взаимодействии антител с антигенами. Определение циркулирующих иммунных комплексов в периферической крови проводилось методикой, основанной на способности раствора полиэтиленгликоля осаждать из сыворотки агрегированные иммунные глобулины и иммунные комплексы. В дальнейшем проводилось определение плотности раствора на спектрофотометре при длине волны 280 нм, измеряемой в единицах оптической плотности преципитата.

Количественное определение аутоантител к миелин-ассоциированному гликопротеину проводилось иммуноферментным методом с использованием реактивов «Buhlmann Laboratories AG».

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., USA) как параметрическими, так и непараметрическими методами оценки разности двух величин (критерий Манна–Уитни, критерий оценки значимого различия долей с поправкой Йейтса на непрерывность — «z» (аналог t-критерия) с дальнейшим определением уровня значимости по таблице критических значений критерия t). При проверке гипотез статистически значимыми результаты считались при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Как при впервые перенесенных, так и при повторных легких травмах головного мозга в остром периоде происходят процессы иммуносупрессии. В то же время из представленных ниже данных видно, что при повторных легких ЧМТ изменения иммунного статуса менее выраженные, чем при впервые перенесенных легких травмах головного мозга.

При повторных легких ЧМТ выявлено достоверное ($p < 0,05$) снижение Т-хелперов (CD4), в среднем составившее $(0,55 \pm 0,26) \times 10^9/\text{л}$ при нормальных значениях $1,25 \pm 0,14$ ($1,11-1,39$) $\times 10^9/\text{л}$.

Показатели Т-супрессоров (CD8) при повторных легких ЧМТ оставались в пределах нормы, составляя $0,56 \pm 0,28 \times 10^9/\text{л}$ при нормальных значениях $0,57 \pm 0,08$ ($0,49-0,65$) $\times 10^9/\text{л}$, в то же время при впервые перенесенных легких травмах головного мозга мы наблюда-

дали статистически значимое снижение абсолютного количества Т-супрессоров до значений $0,24 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$.

Вследствие описанных выше процессов мы видим пропорциональное снижение количества Т-хелперов и Т-супрессоров при впервые перенесенных травмах головного мозга, что не привело к диспропорции и изменению хелперно-супрессорного индекса, составившего при данной патологии $3,1 \pm 0,3$.

В случаях повторных легких черепно-мозговых травм вследствие снижения только популяции Т-хелперов (CD4) возникает диспропорция Т-хелперов и Т-супрессоров, что в итоге оказало влияние на хелперно-супрессорный индекс, составивший при повторных легких травмах головного мозга $1,59 \pm 1,50$ при нормальных значениях для нашего региона 3 ± 1 (2–4).

При исследовании гуморальных звеньев иммунитета выявлено, что как при повторных, так и при впервые перенесенных легких травмах головного мозга содержание в крови В-лимфоцитов не претерпевает каких-либо статистически значимых изменений в сравнении с нормой ($0,28 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$), составляя при повторных травмах $0,28 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$, а при впервые перенесенных легких ЧМТ – $0,16 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$. В то же время при повторных легких ЧМТ имеет место достоверное ($p < 0,05$) увеличение концентрации IgM, составляющей $1,9 \pm 0,39\text{мг/мл}$ при нормальных значениях $1,02 \pm 0,48$ (0,54–1,5)мг/мл. Достоверных изменений концентраций в крови иммуноглобулинов классов G и A выявлено не было.

Концентрация циркулирующих иммунных комплексов и фагоцитарная активность также не претерпевала каких-либо изменений как при повторных, так и при впервые перенесенных легких черепно-мозговых травмах.

При исследовании сыворотки крови детей, перенесших сотрясение головного мозга впервые, у 101 (98,1%) ребенка показатели титра антител к миелин-ассоциированному гликопротеину статистически значимо ($p < 0,05$) не выходили за пределы нормы (729 ВТУ), и лишь у 2 (1,9%) детей значения титра несколько превысили (1000–3000 ВТУ) норму.

Анализ сыворотки крови детей, перенесших повторные легкие ЧМТ, выявил особенности, не характерные для легких травм головного мозга. При обследовании 98 детей в остром периоде повторной легкой ЧМТ на содержание в сыворотке крови иммуноглобулинов класса М к миелин-ассоциированному гликопротеину у 12 (12,2%) детей количество аутоантител не превышало допустимые значения (729 ВТУ), в то же время у 86 (87,8%) обследованных выявлено статистически значимое ($p \leq 0,05$) превышение допустимых значений титра. При этом у 56 (57,2%) детей, перенесших повторные легкие ЧМТ, количество аутоантител превышало норму в диапазоне 1000–3000 ВТУ, у 21 (21,4%) ребенка количество

аутоантител составило от 3100–15000 ВТУ, а у 9 (9,2%) обследованных значения достигали диапазона 15100–70000 ВТУ.

Анализ сыворотки крови 92 детей, перенесших ушиб головного мозга легкой степени, показал статистически достоверное превышение титра аутоантител к миелин-ассоциированному гликопротеину у 89 (96,7%) обследованных. При этом у 32 (34,8%) детей значения титра аутоантител находилось в диапазоне 1000–3000 ВТУ, в 45 (48,9%) случаях титр иммуноглобулинов достигал значений 3100–15000 ВТУ, а у 12 (13%) обследованных зафиксированы максимальные концентрации антител, составившие 15100–70000 ВТУ. Лишь у 3 (3,3%) детей, перенесших легкий ушиб головного мозга, значения титра не превышали норму.

При сопоставлении полученных результатов исследований сыворотки крови детей на содержание Ig-M аутоантител к миелин-ассоциированному гликопротеину мы получили превышение нормальных значений при повторных сотрясениях головного мозга в 87,8%, а при ушибах головного мозга легкой степени — в 96,7% случаев. При впервые перенесенных легких травмах головного мозга у детей превышение концентрации аутоантител выявлено лишь у 1,9% обследованных.

Полученные результаты исследования выявили характерные для повторных легких травм изменения иммунной системы.

У детей, перенесших легкую повторную черепно-мозговую травму, происходят процессы иммуносупрессии с вовлечением в процесс Т-хелперов, что приводит к снижению хелперно-супрессорного индекса. Остальные иммунологические показатели не выходили за пределы нормы, чего не наблюдалось при впервые перенесенных легких черепно-мозговых травмах.

Анализ результатов исследований сыворотки крови на содержание Ig-M аутоантител к миелин-ассоциированному гликопротеину показал сходство реакции иммунной системы при повторных сотрясениях головного мозга и ушибах головного мозга легкой степени, при которых происходило достоверное увеличение титра аутоантител, что может указывать на некоторое патогенетическое сходство этих патологий. Подобная реакция иммунной системы может говорить об органическом поражении нервной ткани и как следствие — о более тяжелом и прогностически неблагоприятном течении детских легких повторных черепно-мозговых травм, но скорее всего эти показатели свидетельствуют о повышении обмена миелина в нервной системе, спровоцированном повторной травмой головного мозга.

В ранних работах доказана существенная роль противомозговых антител в формировании осложнений при черепно-мозговой травме, однако на современном этапе развития иммунологии наличие аутоантител не доказывает вероятности развития аутоиммунного про-

цесса [6]. К тому же при аутоиммунных процессах происходит увеличение хелперно-супрессорного индекса, чего мы не наблюдаем в наших результатах.

Выводы

Повторные легкие черепно-мозговые травмы приводят к менее выраженным изменениям в иммунном статусе в сравнении с впервые перенесенными сотрясениями головного мозга.

Повторные легкие травмы головного мозга приводят к увеличению выработки аутоантител к миелин-ассоциированному гликопротеину, что может говорить о повышении обменных процессов миелина в нервной ткани.

Учитывая нарастание титра аутоантител в сыворотке крови детей, перенесших ушибы головного мозга легкой степени и легкие повторные травмы головного мозга, можно предположить о некотором патогенетическом сходстве этих двух патологий.

Представленные результаты получены в рамках выполнения Ульяновским государственным университетом государственного задания Минобрнауки России.

Список литературы

1. Ганнушкина И.В. Роль аутоиммунных реакций при повреждении головного мозга / И.В. Ганнушкина, Л.И. Сухорукова, И.Г. Жирнова // II-й Всесоюз. съезда нейрохир. – М., 1976. – С. 89–91.
2. Горбунов В.И. Иммунопатология травматической болезни головного мозга / В.И. Горбунов, Л.Б. Лихтерман, И.В. Ганнушкина.– Ульяновск: Изд-во СВНЦ, 1996. – 528 с.
3. Лисяный Н.И. Определение нейроспецифических белков в крови больных с закрытой черепно-мозговой травмой и их диагностическое значение / Н.И. Лисяный, Т.М. Черенько, С.В. Комиссаренко и соавт. // Журн. Невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 1993. — Т. 93, № 2. — С. 50–53.
4. Мидленко А.И. Острый период сотрясения головного мозга у детей (клинико-иммунологическая диагностика и иммунокорректирующая терапия): Дис. канд. мед. наук / А.И. Мидленко. – СПб., 2000. 157 с.
5. Мидленко М.А. Дифференциальная диагностика сотрясения и ушиба головного мозга легкой степени тяжести в ранние сроки острого периода: Дис. канд. мед. наук / М.А. Мидленко. – СПб., 2004. — 159 с.
6. Мягкова М.А. Естественные антитела к физиологически активным соединениям / М.А. Мягкова, Ж.Н. Трубочева, О.Н. Панченко // Иммунология. – 2000. – № 6. – С. 6–10.
7. Педаченко Е.Г. Свободнорадикальные и нейроиммунные процессы при первичной и

повторной черепно-мозговой травме (в эксперименте) / Е.Г. Педаченко, Д.А. Сутковой, А.Н. Лисяный и соавт. // Журн. Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. – 1998. — № 4. – С. 10–14.

8. Шахарова Г.Г. Аутоиммунные реакции и их клинико-диагностическое значение у больных с закрытой черепно-мозговой травмой: Дис. канд. мед. наук / Г. Г. Шахарова. – Саратов, 1973. – 200 с.

9. Minton K. Immune mechanisms in neurological disorders / K. Minton // Trends immunol. - 2001. - Vol. 22, № 12. — P. 655–657.

10. Stankova I. Is the identification of antibodies against the nervous tissue an indicator of brain injury? / I. Stankova, L. Prokesova, S. Trojan // Phisiol res. - 1999. - Vol. 48, № 5. – P. 383.

Рецензенты:

Мидленко В.И., д.м.н., проф. ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск,

Белоногов Н.И., д.м.н., ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.